

S2 1 PN=FR 2238476

? t s2/9/1

2/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001381427

WPI Acc No: 1975-31102W/ 197519

Double esters of zeranol and natural hormones - and their implants for livestock, have protein anabolism props

Patent Assignee: ARIES R (ARIE )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2238476	A	19750328			197519	B

Priority Applications (No Type Date): FR 7326927 A 19730723

Abstract (Basic): FR 2238476 A

Double esters of mineral or organic acids and natural hormones (I) and zeranol

(3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahydro-7,14,16-trihydroxy-3-methyl-1H--2-benzoxacyclotetradecen-1-one) (II) are new. Prefd. hormones (Ia) are estradiol, nortestosterone and stanozolol. Solid implants in the form of granules, tablets, pills or pellets and capable of being introduced subcutaneously into livestock by means of a 'revolver or trocar, contain as active agent an ester of an (in)organic di- or triacid and a natural hormone (Ia) and (II). The implants have protein anabolism activity, in creating the animal's wt. by 10-20% with a daily increase of up to 1.7 kg without additional feed; muscle is increased without affecting the level of adipose tissue; the prods. are harmless to humans and secondary residues are not found in the meat after slaughter since treatment is stopped ca 2 months before slaughter.

Title Terms: DOUBLE; NATURAL; HORMONE; IMPLANT; LIVESTOCK; PROTEIN; ANABOLIC; PROP

Derwent Class: B01; B02; C02; C03

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61K-031/56; A61K-037/24; C07G-015/00; C07J-017/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B01-A02; B01-C05; B01-D02; B12-J01; B12-L09; B12-M11; C01-A02; C01-C05; C01-D02; C12-J01; C12-L09; C12-M11

Chemical Fragment Codes (M5):

\*01\* S000 S001 S003 S004 S005 S110 S217 S317 S500 S503 S517 S603 S620  
S703 S717 T100 T500 T602 T603 T817 U017 S030 S033 S050 S131 S132  
S133 S134 S142 S143 S751 S750 S730 S731 S732 S733 S734 S735 S736  
S738 S760 S762 T132 T142 T139 T530 T638 T634 T641 U030 U500 U501  
U502 U520 U521 R002 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 P710 M902

\*02\* S000 S001 S003 S004 S005 S110 S217 S317 S500 S503 S517 S603 S620  
S703 S717 T100 T500 T602 T603 T817 U017 S030 S033 S050 S131 S132  
S133 S134 S142 S143 S751 S750 S730 S731 S732 S733 S734 S735 S736  
S738 S760 S762 T132 T142 T139 T530 T638 T634 T641 U030 U500 U501  
U502 U520 U521 R002 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 P710 M902

Ring Index Numbers: 05557; 40640; 70505; 05557; 40640; 70505

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

**2 238 476**

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 73 26927**

(54) Implants solides favorisant la croissance des animaux de boucherie, à base de nouveaux esters du zéranol.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 9/00, 31/56, 37/24; C 07 G 15/00;  
C 07 J 17/00.

(22) Date de dépôt ..... 23 juillet 1973, à 16 h 10 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 8 du 21-2-1975.

(71) Déposant : ARIES Robert, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : PROPI, ancien cabinet Kann, 10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

Les implants solides sont connus et utilisés depuis 1937. Les implants à base de produits "naturels" qui se trouvent déjà dans le corps de l'homme et des animaux sont connus depuis dix-huit ans. Mais nous avons constaté que si l'on utilisait des esters du zéranol, on a une croissance supplémentaire qui varie entre 10 et 20 %, et ceci sans laisser de résidus nocifs dans la viande.

La présente invention concerne des implants solides sous formes de granules, pastilles, pilules ou "pellets" contenant des esters nouveaux favorisant la croissance des animaux d'élevage et destinés à l'abattage

Les produits utilisés par la demanderesse agissent comme anabolisants protidiques : ils développent les possibilités d'assimilation de dérivés azotés par l'organisme en vue de l'élaboration des protides, ce qui permet une croissance plus importante du squelette et des tissus musculaires.

Les produits sous forme de granules doivent pouvoir être mis en place au sein du tissu conjonctif de l'animal et par conséquent les pastilles ou granules doivent être de dimension et de granulométrie appropriées permettant le logement et le positionnement au sein du tissu récepteur ; la matière elle-même doit être, dans les conditions de température ambiante, dans un état physique ni trop dur ni trop mou afin de faciliter l'application. L'ensemble doit enfin être stable à la température du tissu conjonctif

Le produit doit être préparé et mis en place dans des conditions relativement stériles de façon à éviter la formation de scories, nécroses ou plaies lentes à se cicatriser.

Les granules, pastilles, pilules ou pellets sont introduits par des moyens mécaniques après avoir été eux-mêmes placés dans une cartouche pour trocart (une cartouche contient généralement de huit à douze pellets pesant environ 30 mg chacun) ou dans une bouteille que l'on place dans un "revolver" (la bouteille renferme environ 100 à 300 pellets pesant environ 19 mg chacun).

Les matières actives représentent environ 85 % et les adjuvants 15 % du poids total.

Les produits doivent être d'une innocuité sûre et parfaite pour les organismes humains et aucun résidu secondaire ne doit se trouver dans la "viande après abattage des animaux".

L'augmentation de croissance des animaux est de 10 à 20 % en poids et va jusqu'à une augmentation journalière de 1,7 kg, sans augmentation du

poids de nourriture absorbée. On obtient le développement des tissus musculaires sans effet au niveau des tissus adipeux : c'est-à-dire que l'on obtient des carcasses valorisées en poids absolu et valorisées en qualité par un pourcentage favorable de viande par rapport aux graisses.

- 5 Les implants concernés par la présente invention sont caractérisés en ce qu'ils contiennent à titre de produit actif un mélange d'un ester d'un diacide ou d'un triacide organique ou minéral de l'estradiol et du 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-décahydro-7, 14, 16-trihydroxy-3-méthyl-1 H-2-benzoxacyclotétradécin-1-one connu sous le nom commun de zéranol. Ce diester peut être ou  
10 non additionné de testostérone ou de l'un de ses esters pour les animaux femelles et de progestérone ou de l'un de ses esters pour les animaux mâles, ou d'une autre hormone liée chimiquement.

- Une autre caractéristique de l'invention est que l'on peut ajouter l'estradiol ou l'un de ses esters additionné de l'ester double organique ou minéral de testostérone et de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-décahydro-7, 14, 16-  
15 trihydroxy-3-méthyl-1 H-2-benzoxacyclotétradécin-1-one pour les animaux femelles et pour les animaux mâles on peut ajouter l'estradiol ou l'un de ses esters additionné de l'ester double organique ou minéral de progestérone et de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-décahydro-7, 14, 16-trihydroxy-3-méthyl-1 H - 2  
20 benzoxacyclotétradécin-1-one.

Ces composés actifs sont associés dans les pellets à des excipients ou supports permettant d'obtenir un produit de la dureté désirée ainsi qu'une régularisation de la diffusion des produits au sein de l'organisme de l'animal.

- C'est ainsi que ces composés actifs peuvent être associés avec un pro-  
25 duit support intimement mélangé, sous forme de comprimé, avec du cholestérol (4 à 20 % du poids total du pellet en cholestérol), ou avec du lactose (4 à 20 % du poids total), avec de l'éthyl cellulose (4 à 20 % du poids total), avec du stéarate de magnésium (0, 5 à 1, 5 % du poids total) ou avec du talc (1 à 3, 5 % du poids total du pellet).

- 30 Les dimensions et caractéristiques des pellets pour revolvers, ainsi que le nombre qu'il faut implanter au pistolet, varient suivant la catégorie des animaux (bovins ou ovins).

La mise en place de l'implant est faite, suivant des techniques connues, sensiblement au milieu et sur la face arrière de l'oreille de l'animal.

- 35 La période de traitement va jusqu'à environ deux mois avant l'abattage de l'animal.

Les composés utilisés peuvent être, et ceci à titre non limitatif, les esters de diacides organiques saturés ou non, aliphatiques ou aromatiques, par exemple les acides malonique, succinique, glutarique, adipique, pimé-  
5 nique, sébacique, maléique, fumarique, citraconique, itaconique, glutaco-  
nique, muconique, malique, tartrique, aspartique, glutamique ou d'un acide  
minéral, par exemple l'acide phosphorique.

Dans le cas des acides organiques, on prépare d'abord le monoester  
acide de l'hormone naturelle que l'on fait réagir sur le 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12 décahydro-7, 14, 16-trihydroxy-3-méthyl-1 H-2-benzoxacyclotétradécin-  
10 1-one par des moyens chimiques connus, par exemple en chauffant en pré-  
sence d'un agent de condensation ou en préparant les chlorures d'acides et en  
additionnant à froid en présence d'un accepteur d'acide.

Dans le cas des acides minéraux (phosphorique par exemple), on part  
de l'oxychlorure de phosphore et on estérifie cet acide d'abord avec l'hormone  
15 naturelle et ensuite on estérifie la deuxième acidité avec le 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,  
11, 12 décahydro-7, 14, 16-trihydroxy-3-méthyl-1 H-2-benzoxacyclotétradé-  
cécin-1-one dans un solvant organique approprié et en présence d'un accep-  
teur d'acide chlorhydrique ; on termine la réaction en hydrolysant la troi-  
sième fonction chlorure d'acide. On obtient ainsi un phosphate disubstitué.

20

#### EXEMPLE I

a) A 322 mg de zéranol (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 décahydro-7, 14, 16-  
trihydroxy-3-méthyl-1 H-2-benzoxacyclotétradécin-1-one) dans l'acétoni-  
25 trile, on ajoute 79 mg de pyridine. On refroidit dans un bain de glace et de  
sel et on ajoute goutte à goutte 164 mg d'oxychlorure de phosphore; Il se  
forme du chlorhydrate de pyridinium que l'on filtre. Après évaporation du  
solvant, on obtient le dichlorophosphate de zéranol.

Rendement 95 %

30 b) A une solution de 314 mg de progestérone dans l'acétonitrile et  
renfermant 79 mg de pyridine, on ajoute goutte à goutte et en refroidissant  
439 mg de dichlorophosphate de zéranol dissout dans l'acéto-nitrile.

Après filtration de chlorhydrate de pyridinium et évaporation du sol-  
vant, on obtient le monochlorophosphate de zéranol et de progestérone qui,  
35 par hydrolyse, fournit le phosphate de zéranol et de progestérone.

Rendement 95 %

EXEMPLE II

A 322 mg de zéranol dans du benzène, on ajoute de l'anhydride succinique (100 mg). Après chauffage, on évapore le solvant et on recristallise le résidu dans l'éthanol. On obtient ainsi le succinate acide de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 décahydro-7, 14, 16-trihydroxy-3-méthyl-1 H - 2 - benzoxacyclotétradécin-1-one.

Au composé ainsi obtenu et mis en solution dans le benzène, on ajoute 272 mg d'estradiol en présence d'acide polyphosphorique. On obtient le succinate double de zéranol et d'estradiol.

Rendement 90 %

10

EXEMPLE III

A 396 mg de chloromalonate de nortestostérone, obtenu à partir de nortestostérone et de chlorure de malonyl en présence de triéthylamine, on ajoute 322 mg de zéranol en milieu benzénique en présence de triéthylamine. On obtient ainsi le malonate double de nortestostérone et de zéranol.

-Rendement 85 %

EXEMPLE IV

20

On opère comme dans l'exemple II en remplaçant le succinate acide de zéranol par le maléate acide de 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -méthyl-androstano[3, 2-c]pyrazole (stanazolol) (443, 5 mg).

On obtient ainsi le maléate double de stanazolol et d'estradiol.

25

Rendement 90 %

On a constaté que les produits objets de l'invention ne déclenchaient pas un effet secondaire nocif au niveau de l'organisme récepteur de l'animal tel notamment que le développement de caractères sexuels secondaires.

Aucun résidu n'est décelable après une période de soixante à quatre vingts jours, de sorte que l'abattage peut être effectué en maintenant une marge de sécurité après une période de quatre vingt dix à cent jours.

Aucun résidu n'est décelable dans la chair des animaux après cette

période ainsi qu'on l'a constaté après analyses appropriées et recherches des traces.

5 Les implants selon l'invention sont conformes à la réglementation en vigueur et permettent le mélange d'une substance non hormonale, telle que le zéranol, avec des hormones autorisées, et ceci d'une manière chimique et moléculaire plutôt que d'un mélange permettant l'utilisation de quantités plus petites d'hormones.

REVENDICATIONS

1 - Implants solides sous forme de granules, pastilles, pilules ou pellets susceptibles d'être introduits d'une manière subcutanée au sein de l'organisme d'un animal d'élevage, au moyen d'un "revolver" ou d'un trocart, caractérisés en ce qu'ils contiennent, à titre de produit actif, une composition chimique consistant en un ester d'un diacide ou d'un triacide organique ou minéral d'une hormone naturelle et du 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-décahydro-7, 14, 16-trihydroxy-3 méthyl-14-2 benzoxacyclotetradecin-1-one (zéranol)

2 - Implants selon la revendication 1 et dans lesquels l'hormone naturelle est l'estradiol.

3 - Implants selon l'une des revendications 1 ou 2, et dans lesquels l'hormone naturelle est la testostérone.

4 - Implants selon l'une des revendications 1 ou 2, et dans lesquels l'hormone naturelle est la nortestostérone.

5 - Implants selon l'une des revendications 1 ou 2, et dans lesquels l'hormone naturelle est le 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -méthyl-androstano [3, 2-c] pyrâzole.

6 - Implants selon la revendication 1 caractérisés pour les animaux femelles en ce que le diester est additionné de testostérone ou de l'un de ses esters.

7 - Implants selon la revendication 1 caractérisés pour les animaux mâles en ce que le diester est additionné de progestérone ou de l'un de ses esters.

8 - Implants caractérisés en ce que l'on peut ajouter l'estradiol ou l'un de ses esters à un ester double organique ou minéral de testostérone et de zéranol pour les animaux femelles.

9 - Implants caractérisés en ce que l'on peut ajouter l'estradiol ou l'un de ses esters à un ester double organique ou minéral de progestérone et de zéranol pour les animaux mâles.

10- Implants selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisés en ce que les produits actifs sont associés avec un produit support intimement mélangé, sous forme de comprimé et constitué par du cholestérol.



térol, ce dernier entrant dans une proportion comprise entre 4 et 20 % du total dans le pellet.

11 - Implants selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caracté-  
risés par le fait que les produits actifs sont mélangés intimement à un support  
5 constitué de lactose dans une proportion comprise entre 4 à 20 % du total du  
pellet.

12 - Implants selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caracté-  
risés par le fait que les produits actifs sont mélangés intimement à un produit  
support constitué par de l'éthylcellulose dans une proportion comprise entre  
10 4 et 20 % du total.

13 - Implants selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 caracté-  
risés par le fait que les produits actifs sont mélangés intimement à un produit  
support constitué de stéarate de magnésium entrant dans une proportion de  
0,5 à 1,5 % du total.

14 - Nouveaux esters doubles d'acides organiques des hormones naturelles  
15 et du zéranol.

15 - Nouveaux esters doubles d'acides minéraux des hormones naturelles  
et du zéranol.

16 - Nouveaux esters doubles selon l'une des revendications 14 et 15  
20 d'estradiol et du zéranol.

17 - Nouveaux esters doubles selon l'une des revendications 14 et 15 de  
nortestostérone et du zéranol.

18 - Nouveaux esters doubles selon l'une des revendications 14 et 15  
du stanozolol et du zéranol.

19 - Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications  
25 14 à 18 et consistant à préparer d'abord le monoester acide de l'hormone na-  
turelle que l'on fait réagir sur le zéranol par des moyens chimiques connus,  
par exemple en chauffant en présence d'un agent de condensation ou en prépa-  
rant les chlorures d'acides et en additionnant à froid en présence d'un accep-  
30 teur d'acide.

20 - Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications  
14 à 18 utilisant des acides minéraux et consistant, pour l'acide phosphorique,  
à partir de l'oxychlorure de phosphore, à estérifier d'abord avec l'hormone  
naturelle et ensuite à estérifier la deuxième acidité avec le zéranol dans un  
35 solvant organique en présence d'un accepteur d'acide chlorhydrique, et ter-

minant la réaction en hydrolysant la troisième fonction chlorure d'acide pour obtenir ainsi le phosphate disubstitué.